UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 41

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PHÉNOLS URINAIRES

## Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 10 Décembre 1934

PAR

**André BARON**

Elève du Service de Santé de la Marine.

né le 19 Décembre 1909. à Saint-Brieuc (Côtes-du-Nord)

**Examinateurs de la Thèse** :

MM. MAURIAC, professeur .. .... *Président.*

DUPÉRIÉ, professeur..... ..... *Juges*

LABAT, professeur ..... *Juges*

FONTAN, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543914_0098

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 41

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

# PHÉNOLS URINAIRES

## Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 10 Décembre 1934

PAR

**André BARON**

Elève du Service de Santé de la Marine.

né le 19 Décembre 1909, à Saint-Brieuc (Côtes-du-Nord)

**Examinateurs de la Thèse** :

MM. MAURIAC, professeur .. .... *Président.*

DUPÉRIÉ, professeur..... ..... *Juges*

LABAT, professeur ..... *Juges*

FONTAN, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Assesseur ..... M. GUYOT
Doyen honoraire ..... M SIGALAS

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELLIER, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

## PROFESSEURS

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale | MAURIAC. DUPÉRIÉ | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | ROCHER |
| Clinique chirurgicale | BEGOUIN. | Clinique médicale des maladies des enfants | CRUCHET |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | GUYOT. | Chimie biologique et médicale | DELAUNAY |
| Pathologie et thérapeutique générales | CARLES. | Physique médicale et pharmaceutique | SIGALAS. |
| Clinique d'accouchements | ANDERODIAS. | Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | SABRAZES. | Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | PETGES. |
| Anatomie | VILLEMIN. | Clin. des mal. des voies urinaires | DUVERGEY |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL. | Clinique des maladies nerveuses et mentales | ABADIE |
| Hygiène | LEURET. | Clinique d'Oto-rhino-laryngologie | PORTMANN. |
| Médecine légale et déontologie | LANDE | Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT |
| Electroradiologie et clin. d'électricité médicale | RÉCHOU | Hydrologie thérapeutique et climatolcgie | CREYX |
| Chimie | CHELLE. | Clinique dentaire | CAVALIE. |
| Botanique et matière médicale | GOLSE. | | |
| Pharmacie | DUPOUY. | | |
| Zoologie et parasitologie | MANDOUL | | |
| Médecine expérimentale | AUBERTIN. | | |
| Clinique ophtalmologique | TEULIÈRES | | |

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | MM. | | MM |
|---|---|---|---|
| Anatomie | DUBE O. | Chirurgie générale | CHARRIER. LOUBAT. |
| Anatomie | DUFOUR. | Obstétrique | RIVIERE. |
| Physiologie | FABRE. | Ophtalmologie | BEAUVIEUX |
| Médecine générale | DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN | Oto-Rhino-Laryngologie | DESPONS |
| | | Dermatologie et syphiligraphie | JOULIA. |
| | | Physique médicale | WANGERMEZ |
| | | Chimie générale pharmaceutique et toxicologie | VITTE. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Physiologie | FABRE | Ophtalmologie | CABANNES (en congé |
| Médecine opératoire | PAPIN | Puériculture | FAUGERE |
| Accouchements | PERY. | Pharmacie chimique | VITTE |
| Pathologie médicale | DELMAS-MARSALET. | Zoologie et parasitologie | R. SIGALAS. |

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... MM. N.

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

---

A MA FIANCEE

---

A MES PARENTS

---

A MES SŒURS

---

A MES AMIS ET CAMARADES DE L'ECOLE

DE SANTE NAVALE ET DE L'INTERNAT

---

A MES MAITRES DES HOPITAUX, DE LA FACULTE

ET DE L'ECOLE PRINCIPALE

DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE

A Monsieur le Médecin général CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

---

A Monsieur le Médecin en chef BRUN

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

DOCTEUR EN PHARMACIE
CHEF ADOINT DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE A L'HÔPITAL
SAINT-ANDRÉ

---

A Monsieur le Docteur LEFEVRE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

---

A Monsieur le Docteur RABERE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

*Avec l'expression de ma gratitude et de mon admiration déférente.*

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MAURIAC

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Son indulgence me permettra de lui apporter ma modeste part d'admiration et de reconnaisance.*

*Il est pour moi l'exemple dont on aime à suivre la voie, même en trainard.*

## AVANT-PROPOS

Nous avons une dette de reconnaissance importante envers tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de ce travail.

M. le Dr Servantie nous a donné l'idée de ces recherches. Il a rendu possible leur exécution grâce aux nombreuses références qu'il nous a fournies et nous a guidé constamment dans toute la partie chimique de cette étude. Nous ne saurions trop l'en remercier et lui exprimer assez notre gratitude. M. le Pr Mauriac en nous faisant l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse n'a fait qu'ajouter un nouvel acte de bienveillance à tous ceux dont nous lui sommes redevable. Nous sommes très reconnaissant à M. le Pr Delaunay des renseignements qu'il nous a fournis et des conseils précieux qu'il a bien voulu nous donner. Nous remercions M. le Pr Damade de l'hospitalité qu'il nous a donnée dans son laboratoire.

Nous ne saurions citer tous ceux de nos camarades qui ont facilité notre tâche. Qu'ils trouvent ici avec nos sentiments amicaux, l'expression de notre reconnaissance.

## CHAPITRE PREMIER

### GENERALITES

Les phénols sont, par définition, les corps qui résultent de la substitution de l'oxhydryle OH à l'hydrogène du noyau des carbures aromatiques.

Ils tirent leur plus grande importance du fait qu'ils proviennent de la décomposition des acides aminés cycliques à fonction phénolique, ces acides aminés formant un échelon indispensable dans la dégradation et la constitution des matières protéiques.

D'une façon générale, on distingue des monophénols et des polyphénols. On a démontré la présence dans l'urine de polyphénols et, plus particulièrement, de la pyrocatéchine, mais ces corps existent en quantité infime et paraissent être sans intérêt pratique. Nous n'aurons donc à nous occuper que des dérivés mono-substitués.

D'autre part, au point de vue qui nous occupe, il convient de distinguer les corps dont la fonction phénolée existe dans un noyau benzénique et ceux où l'oxhydryle est rattaché à un noyau pyrrol. Ces derniers existent dans l'urine sous forme d'indol et de scatol, en combinaisons sulfoniques. Ils possèdent des propriétés légèrement différentes des autres phénols; en particulier, ils réagissent différemment dans les réactions colorées. Physiologiquement, ils semblent bien être en majeure partie des produits de la putréfaction intestinale.

Nous limitons notre sujet à l'étude des phénols du premier groupe. Ils sont constitués dans l'urine par :

1° Des phénols simples, tels que le phénol et le paracrésol.

2° Des corps à noyaux plus complexes. Ce sont principale-

ment les acides p-oxyphénylpropionique, p-oxyphénylacétique, p-oxybenzoïque et p-oxyphénylpyruvique.

3° A côté de ces corps qui se retrouvent le plus constamment, on trouve dans certains cas pathologiques de la tyrosine, et même des composés de nature plus complexe (substance chromogène de Scheiner).

Cette classification répond à celle de Furth et Scholl. Les corps de la première catégorie sont volatils par la vapeur d'eau ; la deuxième comprend les phénols extractibles par l'éther en solution acide ; la dernière, enfin, est celle des phénols insolubles dans l'éther.

Si ces corps apparaissent dans l'urine, c'est que l'organisme est incapable d'oxyder la fonction phénol. Ils représentent même pour lui des produits toxiques violents à des doses relativement faibles. Leur toxicité paraît d'autant plus grande qu'ils ont une constitution plus simple. L'organisme réagit à cette action novice par la conjugaison. Celle-ci se produit, comme l'a démontré Baumann, principalement avec l'acide sulfurique et, à un moindre degré, avec l'acide glycuronique et d'autres acides organiques.

C'est donc le phénol et le paracrésol qui forment la plus grande part des phénols conjugués. Il est possible que les dérivés protéiniques mal définis, à grosses molécules, du troisième groupe puissent être classés, à cet égard, avec eux

Nos recherches se sont bornées à l'étude des phénols qui donnent une réaction avec la p-nitroaniline, réactif que nous avons employé dans nos dosages. Ce sont ceux de la classification de Furth et Scholl.

Notre étude comprendra, en premier lieu, l'historique, l'exposé et la discussion des méthodes de dosages. Nous aurons ainsi une idée de la valeur des différentes théories physiologiques et physiopathologiques qui se sont succédées, ce qui fera l'objet de la seconde partie de notre travail.

Nous pourrons alors interpréter les modifications pathologiques des phénols urinaires et essayer d'en tirer des conclusions pratiques.

## CHAPITRE II

## METHODES DE DOSAGE

### 1re partie

### § 1. — *Historique*

L'historique des méthodes de dosage peut être divisé en deux grandes parties, la deuxième étant de beaucoup la plus importante.

Dans un premier stade on effectue les dosages des phénols par les procédés iodométriques. Les plus connus sont ceux décrits par Kossler et Penny en 1883 et par Hensel en 1912. Les travaux de Folin et Denis ont montré que l'évaporation de l'urine effectuée par ces méthodes produit des pertes considérables dans le contenu phénolique. C'est pour cette raison que ces auteurs ont mis au point la première des méthodes colorimétriques. Ce sont elles qui ont permis une étude approfondie des phénols.

*I. Réactions basées sur l'emploi du réactif phospho-tungsto-molybdique.* — La réaction de Folin et Denis, décrite en 1912, est basée sur la propriété des phénols de réduire les tungstates et les molybdates en produits colorés de valence inférieure. Mais cette réaction n'est pas spécifique ; elle se produit avec d'autres substances et plus particulièrement avec l'acide urique.

Folin et Denis, en 1915, tournent cette difficulté en précipitant préalablement l'acide urique par le lactate d'argent avant de faire leurs dosages.

De nombreuses critiques ne tardent pas à s'élever. Ce sont celles de Morris, en 1916, de Gortner et Holm en 1920 et celles de Tisdall la même année. Les travaux de ces auteurs ont montré que de nombreuses substances interfèrent dans la coloration produite. Ce sont, en dehors de l'acide urique, des produits de dégradation des matières protéiques (acides aminés, peptones). D'autre part, l'acide lactique utilisé par Folin

et Denis donne une coloration bleue appréciable avec le réactif des phénols. Ceci étant passé inaperçu au début, pourrait être en partie responsable des grandes valeurs fournies par cette méthode.

Entre temps, Benedict et Theis, en 1918, avaient appliqué la méthode au sang.

Puis Pelkan et Whipple, en 1921, étudiant la physiologie des phénols, modifient le procédé en ce qui concerne l'hydrolyse des phénols conjugués.

Rakestraw, en 1922, pour le dosage des phénols sanguins, met au point un nouveau procédé de défécation de l'acide urique. Au lieu d'utiliser le lactate d'argent qui réagirait avec le réactif des phénols, il effectue la précipitation de l'acide urique par les sels de zinc (chlorure de zinc, carbonate de soude).

Goiffon et Nepveux, en 1923, utilisent également le chlorure de zinc pour leurs dosages dans l'urine. Ils précipitent au préalable les albumoses et les peptones par le tungstate de soude.

Enfin, en 1927, Folin et Ciocalteu, à l'occasion du dosage de la tyrosine et du tryptophane, modifient le réactif phénolique. En effet, « le réactif phospho-tungsto-molybdique, formule de Wu, est très instable et rapidement décomposé en solution alcaline. Or, il ne réagit avec la tyrosine qu'en solution suffisamment alcaline pour amener la rapide destruction du réactif. De ce concours de circonstances, il s'ensuit qu'il faut utiliser un énorme excès de réactif pour donner une réaction complète et le maximum de coloration pour une quantité donnée de tyrosine ou de tryptophane. Pour cette raison, 0,5 milligramme de tyrosine ne donnerait qu'un peu plus de la moitié de la coloration obtenue avec la solution standard d'un milligramme, et 2 milligrammes donneraient un peu moins de deux fois la coloration du standard. Pour supprimer ou réduire cette limite, on essaya naturellement d'employer des quantités plus importantes de réactif des phénols Mais en utilisant des quantités nettement plus fortes que

celles employées par Folin et Looney, on obtient des précipitations et des troubles semblables à ceux que l'on rencontre dans le dosage de l'acide urique, et il est souvent difficile d'obtenir des filtrats parfaitement clairs à partir de tels mélanges. La formation de sels de sodium insolubles représentant les troubles peut, heureusement, être évitée dans ce cas, comme dans le cas du réactif de l'acide urique, par l'addition de sels de lithium. » C'est ce qui augmente l'échelle de proportionnalité et amène, par conséquent, une plus grande précision des dosages.

Nous ne ferons que mentionner la méthode de Palladin et Ferdimann, en 1927. Elle ne diffère de la méthode de Goiffon et Nepveux que par les quantités de réactif employées.

*II. Réaction basée sur l'emploi de la paranitroaniline.* — Ce sont Theis et Benedict, en 1924, qui appliquèrent pour la première fois la réaction de Moir au dosage des phénols du sang.

Codounis, en 1929, tente son application à l'urine. Il est arrêté par les teintes différentes suivant les phénols, données par cette réaction.

C'est Marenzi, en 1931, qui vint à bout de la difficulté en diluant l'urine avant le dosage.

Une récente communication de Barac, à la Société de Biologie permet le dosage de fortes quantités de phénol par le procédé de Marenzi légèrement modifié. Ceci ne semble pas présenter un intérêt marqué pour la mesure des quantités de phénols habituelles de l'urine.[1]

1. La défécarion tungstique du sang est celle de la méthode de Theis et Benedict. L'urine est diluée au centième, au cinquantième ou au dixième. La diazotation de la solution aqueuse de p. nitroaniline basique à 1,5 °/₀₀ (contenant 80 cc. °/₀₀ d'acide chlorhydrique concentré) se fait à 0° par addition progressive de nitrite sodique à 10 % (également refroidi) en évitant un excès. Le réactif diazoté conservé à froid reste limpide et incolore.

Du filtrat tungstique ou de l'urine diluée on prélève 10 cc. auxquels on ajoute 2 cc. de carbonate de soude cristallisé à 20 % et 1 cc. de réactif diazoté. On traite 10 cc. de la solution étalon de phénol de la même manière.

La coloration rouge se produit immédiatement, elle est maxima au bout de dix minutes et reste inchangée pendant une heure.

*III. Réaction basée sur l'emploi du réactif de Millon.* — Becher, en 1926, emploie ce réactif pour la détermination des phénols du sang; mais celui-ci, qui est générateur avec les phénols de diazoïques de coloration rouge, contracte des combinaisons mercurielles insolubles avec les constituants azotés de l'urine et précipite l'albumine, ce qui amène des perturbations et des complications dans son emploi direct pour la recherche des phénols. Combe et Amann, qui en ont préconisé l'usage dans ce but, s'en servent en opérant sur le résidu d'extraction éthéré de l'urine, de même que Furth et Scholl.

*IV. Réaction de Denigès.* — Denigès, en 1931, a donné une méthode de dosage basée sur l'emploi du système catalytique : sulfate de cuivre, eau oxygénée, ammoniaque. Celui-ci transforme les fonctions phénolées en fonctions quinoniques chromophores.

En somme, il existe pour l'urine cinq méthodes de dosage à retenir :

1° La méthode de Folin et Denis (réactif de Folin et Ciocalteu);

2° La méthode de Goiffon et Nepveux;

3° La méthode de Marenzi;

4° La méthode de Furth et Scholl;

5° La méthode de Denigès.

## EXPOSÉ

### 2e partie

### 1° Méthode colorimétrique au molybdo-tungstate de Folin et Denis (Peters et Van Slyke)

*I. Réactif.* — 1° Lactate acide d'argent. Formé par addition d'une solution de 3% de lactate d'argent dans de l'acide lactique à 3% (3,5 volumes pour 100 de concentration, soit, 85% d'acide lactique);

2° Solution de fer colloïdal à 10%;

3° Solution de chlorure de sodium acide. Solution de chlorure de sodium dont chaque litre renferme 10 cc. d'acide chlorhydrique concentré.

4° Réactif phénolique de Folin et Ciocalteu. Dissoudre 100 gr. de tungstate de soude ($Na^2$ $Tg^4$ $2H^2O$) et 25 gr. de molybdate de soude ($Na^2$ Mo $O^4$ $2H^2$ O) dans 700 cc. d'eau placés dans un flacon de 1.500 cc.

Ajouter 50 cc. d'acide phosphorique sirupeux à 85% et 100 cc. d'acide chlorhydrique concentré. Relier le flacon avec un condenseur à reflux au moyen d'un bouchon de caoutchouc ou de liège fixé sur la fiole de verre. Faire bouillir doucement la solution pendant dix heures. Au bout de ce délai, ajouter 150 grammes de sulfate de lithium, 50 cc. d'eau et quelques gouttes de brome liquide. Faire bouillir le mélange sans le condenseur pendant environ 15 minutes pour enlever l'excès de brome. Une fois le mélange refroidi, diluer à un litre et filtrer. Le réactif ainsi préparé ne doit pas avoir de teinte verdâtre. Il doit être soigneusement tenu à l'abri de l'air, car les matières organiques produiraient graduellement des réductions.

5° Solution saturée de carbonate de soude;

6° Solution de phénol standard. Préparer une solution de phénol dans une solution d'acide chlorhydrique décinormale (N/10) de telle façon qu'elle contienne approximativement un milligramme de phénol cristallisé par centimètre cube. Transporter 25 cc. de cette solution dans un flacon de 250 cc. Ajouter 50 cc. d'une solution décinormale de soude et chauffer à 65° centigrades. A la solution chaude, ajouter 25 cc. d'une solution d'iode décinormale, boucher le flacon et laisser reposer à la température de la chambre pendant 30 ou 40 minutes. Ajouter 5 cc. d'acide chlorhydrique concentré et titrer l'excès d'iode avec une solution d'hyposulfite décinormale. Chaque centimètre cube de la solution décinormale d'iode (centimètres cubes d'iode ajoutés —centimètres cubes d'hyposulfite utilisés pour la titration) correspond à 1.567 milligrammes de phénol. D'après les résultats de la titration

diluer la solution de phénol jusqu'à ce qu'un centimètre cube contienne 0,1 milligramme de phénol.

7° Acide chlorhydrique concentré.

*II. Technique de la réaction.* — 1° *Enlèvement des substances gênantes.* — A 10 cc. d'urine non diluée, ou 20 cc. d'urine très diluée, placés dans un flacon volumétrique de 50 cc., ajouter de 2 à 20 cc. de lactate acide d'argent jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité. Ajouter quelques gouttes de fer colloïdal, secouer le flacon, étendre jusqu'à la marque avec de l'eau et filtrer le contenu au travers d'un filtre sec Mettre 25 cc. du filtrat dans un autre flacon volumétrique de 50 cc. et ajouter suffisamment de chlorure de sodium acide pour précipiter tout l'argent. Remplir le flacon jusqu'à la marque avec de l'eau, mélanger vigoureusement le contenu et filtrer au travers d'un filtre sec.

2° *Détermination des phénols libres.* — A 20 cc. du filtrat dans un flacon volumétrique de 50 cc., ajouter 5 cc. du réactif phosphotungsto-molybdique et 15 cc. de la solution saturée de carbonate de soude. Diluer la solution au volume donné (50 cc.), avec de l'eau tiède (30 à 35°), mélanger vigoureusement, et après 20 minutes comparer dans un colorimètre avec la solution de phénol standard qui a été traitée avec 10 cc. de réactif des phénols et 25 cc. de la solution saturée de carbonate de soude puis diluée à 100 cc.

3° *Détermination des phénols totaux.* — A 20 cc. du filtrat d'urine placés dans un gros tube à essai, ajouter X gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Couvrir le tube avec un petit entonnoir, chauffer rapidement jusqu à ébullition sur une flamme libre, puis placer dans un bain d'eau bouillante pendant 10 minutes. A la fin de ce temps, enlever le tube, le refroidir et verser son contenu dans un flacon volumétrique de 100 cc. Ajouter 10 cc. de réactif des phénols, 25 cc. de la

solution saturée de carbonate de soude, étendre le mélange jusqu'à la marque avec de l'eau tiède. Laisser reposer le tube pendant 20 minutes et comparer alors dans le colorimètre. avec la solution standard traitée comme il a été dit ci-dessus.

*III. Calculs.* — Le filtrat correspond seulement au 1/5 de l'urine primitive lorsqu'il est utilisé pour la comparaison colorimétrique finale. La solution de phénols libres est diluée, pour la comparaison volumétrique, à la moitié du volume de la solution standard, tandis que la solution des phénols totaux est diluée au même volume que la solution standard. La solution standard contient dans chaque cas 0,5 milligramme de phénol.

Donc, $\frac{1{,}25\,S}{VU}$ = grammes de phénols libres par litre d'urine; $\frac{2{,}5\,S}{VU}$ = grammes de phénols totaux par litre d'urine.

S et U égalent respectivement des lectures colorimétriques de la solution standard et de la solution à déterminer.

V est le volume d'urine pris à l'origine pour l'analyse.

Phénols totaux — phénols libres = phénols conjugués.

### 2° Méthode de Goiffon et Nepveux

1° *Défécation de l'urine.* — 20 cc. d'urine sont traités par 2 cc. de solution de tungstate de soude à 10% et 2 cc. d'acide sulfurique aux 2/3 normal. On agite, on filtre après 10 minutes de contact. A 12 cc. de liquide clair ainsi débarrassé des albumoses et des peptones, on ajoute 10 cc. de solution aqueuse de chlorure de zinc à 2,5% et on complète à 30 cc. avec une solution de carbonate de soude à 20%; on mélange et on filtre. Ce filtrat est exempt d'acide urique.

*Etalon final.* — On se sert d'une solution de résorcine pure à 0,0911 gr.% d'acide chlorhydrique décinormal. Cette

solution mise en présence du réactif Folin-Denis, provoque en milieu alcalin la même intensité de coloration qu'une solution aqueuse de phénol à 0,1 % traitée dans les mêmes conditions. Sa conservation ne dépasse pas deux ou trois semaines.

*Technique.* — Dans une fiole A, jaugée de 50 cc., verser 2 cc. de solution-étalon phénol, 0,5 cc. de réactif des phénols (formule de Wu), 35 cc. d'eau, 10 cc. de solution de carbonate de soude cristallisé à 20% et on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée. Agiter.

En même temps, dans une fiole B, jaugée de 50 cc., verser 30 cc. de filtrat urinaire déféqué comme ci-dessus correspondant à 1 cc. d'urine. Acidifier légèrement avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué à 1/10, ajouter 35 cc. d'eau distillée, 10 cc. de solution de carbonate de soude à 20%, complèter à 50 cc. avec de l'eau distillée et agiter.

Lire au bout d'une heure.

2° *Phénols totaux.* — Porter 10 minutes au bain-marie, à 95°, 3 cc. de filtrat urinaire additionnés de 2 gouttes d'acide chlorhydrique pur. Les phénols sont libérés totalement sans perte appréciable. Par le même procédé que précédemment, doser les phénols totaux et, par différence, les phénols conjugués.

Actuellement, on utilise la méthode de Goiffon et Nepveux avec deux modifications :

1° Utilisation du réactif de Folin et Ciocalteu;

2° Utilisation de la solution standard de phénol, au lieu de la solution de résorcine.

C'est ainsi que Marenzi l'a utilisée pour ses comparaisons.

### 3° **Méthode de Marenzi**

*1. Réactifs.* — 1° Solution de gomme arabique à 1 %;

2° Solution d'acétate de sodium à 50 %;

3° Solution de carbonate de soude anhydre à 20 %:

4° Acide chlorhydrique concentré;

5° Solution de soude à 10 % au plus qui servira à neutraliser l'acide;

6° Solution de paranitroaniline, 1 gr. 5 dans 500 cc. d'eau contenant 40 cc. d'acide chlorhydrique concentré ; cette dernière solution doit être diazotée au moment de l'emploi par addition à 25 cc. de 0,75 cc. de nitrite sodique à 10 %.

7° Type A de comparaison constitué par une solution de phénol à 1 p. 1000 dans de l'acide chlorhydrique décinormal; tous les 5 ou 6 jours on prépare une dilution au 1/10; pour le dosage, on dilue la solution précédente (2 cc. 5 dans 100 cc. d'eau; 10 cc. contiennent 0,025 milligrammes de phénol) pour avoir la solution-étalon qu'on prépare au moment de l'emploi car elle s'altère vite.

*II. Technique du dosage* : 1° *Phénols libres.* — Pour doser les phénols libres, on met 10 cc. de la solution de phénol (0,025 milligrammes) dans un tube, et dans un autre 10 cc. d'urine diluée. On ajoute à chaque tube successivement : 1 cc. de solution de gomme, 1 cc. d'acétate de sodium; on agite, puis 1 cc. de paranitroaniline diazotée. On mélange et on laisse en contact une minute. On ajoute 2 cc. de solution de carbonate de sodium qui développe une couleur jaune orangé, quelquefois rougeâtre, avec maximum de teinte au bout de 2 à 4 minutes. La couleur est assez stable.

2° *Phénols conjugués.* — On soumet l'urine diluée à une hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique concentré. A 10 cc. d'urine diluée on ajoute 0,25 cc. d'acide. Dans un autre tube contenant 10 cc. de solution-type de phénol, on ajoute la même quantité d'acide (0,25). On chauffe au bain-marie pendant au moins quinze minutes. On refroidit les tubes sous l'eau courante, puis on neutralise avec la soude à 10 %. On ajoute la quantité d'alcali nécessaire pour neutraliser 0,25 cc. d'acide avec la phénolphtaléine comme indicateur. Puis on continue le dosage comme pour les phénols libres.

*III. Calculs.* — Si la solution-type a une hauteur de 20 mm., le calcul est donné par la formule suivante :

$$0{,}025 \times \frac{20}{D} \times \frac{1000}{C} = \text{milligrammes de phénol par litre.}$$

C'est la quantité d'urine dans les 10 cc. de dilution (0,1 si l'on a dilué à 1 p. 100). D est la lecture de la solution à doser

### 4° **Méthode au réactif de Millon de Furth et Scholl.**

*I. Principe de la réaction.* — On n'éprouve pas de difficulté pour enlever la portion des phénols de l'urine qui sont volatils par la vapeur d'eau et extractibles par l'éther dans une solution acide par le procédé de Furth et Fischer basé sur la réaction colorimétrique de Millon. Mais en essayant de doser des phénols insolubles dans l'éther (il semble que cette partie ait un intérêt pathologique spécial) on éprouve de grandes difficultés, parce que même à l'état normal il existe des substances qui troublent de façon appréciable la réaction de Millon. Ceci se comprend, étant donné que l'acide azoteux utilisé donne une réaction connue avec l'urine On a tourné la difficulté de la façon suivante : on ajoute à l'urine un mélange d'alcool et d'éther additionné de baryte suivant le procédé de dosage de l'urée de Morner-Sjoquist. De cette façon, l'urée et d'autres substances restent en solution et le précipité par la baryte renferme la tyrosine et les acides oxyprotéiniques (on élimine ainsi les substances gênantes, de même que les phénylsulfates probablement). On dédouble ce précipité par l'acide sulfurique et on traite la solution par l'acide phospho-tungstique pour la débarrasser des impuretés colorées. On libère la solution de l'acide phosphotungstique par la quinine et on enlève l'excès de quinine par la soude.

On a ainsi obtenu une solution incolore qui permet le dosage colorimétrique par la réaction de Millon. On fait apparaître la coloration sans chauffer en maintenant pendant 3/4 d'heure à la température ambiante.

*II. Dosage des phénols insolubles dans l'éther* :

§ 1. *Description de la méthode.*

A 50 cc. d'urine on ajoute 15 gr. de baryte pure en poudre puis un litre d'un mélange de deux parties d'alcool pour une d'éther. On laisse sédimenter, on décante au bout d'une demi-heure et on recueille le filtrat sur un filtre de Nutsch.

On dédouble le précipité par 25 cc. d'une solution d'acide sulfurique à 10 %; on enlève en filtrant le sulfate de baryum $SO_4Ba$. On mesure le filtrat coloré et on ajoute 0,5 à 2 cc. d'acide phosphotungstique à 20 %. On filtre et une partie aliquote du filtrat est précipitée par une solution de chlorhydrate de quinine à 2 % en excès. Le précipité est filtré.

Une partie aliquote du filtrat est précipitée avec précaution, pour le débarrasser de la quinine en excès, par la soude de Kjédahl. On filtre.

Une partie aliquote du filtrat est acidifiée par l'acide sulfurique à 50 %.

On fait le dosage colorimétrique en ajoutant à 5 cc. de la solution 1 cc. du réactif de Millon (réactif de Millon = solution d'une partie de mercure en poids pour deux parties d'acide azotique, poids spécifique 1,42) et on dilue avec de l'eau à deux fois le volume du mélange. On laisse à la température ambiante pendant 3/4 d'heure et on fait le dosage après s'être débarrassé d'un précipité possible par une filtration sur un filtre sec. On utilise le colorimètre de Bioklett.

*Solution standard* : solution de tyrosine à 0,1 % dans de l'acide sulfurique à 5 %. On prend 5 cc. de cette solution pour 1 cc. de réactif de Millon. La coloration se développe lentement en 3/4 d'heure.

§ 2. *Calculs.*

25 cc. de la solution d'acide sulfurique sont utilisés pour 50 cc. d'urine.

20 cc. du filtrat correspondent à 40 cc. d'urine.

21 cc.5 de solution + acide phospho-tungstique correspondent à 40 cc. d'urine.

Après filtration, 18 cc. du filtrat correspondent à 33 cc.5 d'urine.

Après addition de 2 cc. de quinine, 20 cc. correspondent à 33 cc. 5 d'urine.

Après filtration, 14 cc. du filtrat correspondent à 23,5 d'urine.

Et après addition de 1 cc. de soude, 15 cc. correspondent à 23 cc. 5 d'urine.

Après filtration, 13 cc. du filtrat correspondent à 20 cc. 4 d'urine.

Et après addition de 1 cc. de $SO^4H^2$ à 50 %, 14 cc. correspondent à 20,4 d'urine.

5 cc. pour le dosage colorimétrique correspondent à 7 cc. 3 d'urine.

*Solution standard.* — 5 cc. correspondent à 0,005 gramme de tyrosine.

Supposons que 10 mm. de la solution-standard correspondent à 16 mm. de la solution à doser dans le colorimètre, nous aurons :

$$\frac{X}{5 \text{ mgr.}} = \frac{10}{16} \text{ ou :}$$

$$X = 10 \times \frac{5 \text{ mgr.}}{16} = 3{,}12 \text{ milligrammes.}$$

Ainsi, 7 cc. 3 d'urine contiennent 3,12 milligrammes de phénol (en tyrosine).

100 cc. d'urine contiennent $3.12 \times \frac{100}{7{,}3} = 42{,}8$ milligrammes

ou sensiblement 0,043 gramme de tyrosine pour 100.

Dans une épreuve de contrôle, en ajoutant 0 gr. 050 p. 100 de tyrosine, on retrouve 0,043 % de tyrosine.

*III. Dosage de la fraction phénolique soluble dans l'éther.* — Un litre d'urine normale est acidifié par $SO^4H^2$ de telle façon que le papier de Kongo donne à peine une coloration bleue. On réduit ce volume dans le vide à 100 cc. en opérant à une pression de 35 mm. de mercure et à une température inférieure à 30° dans un courant d'azote. Le liquide obtenu est placé dans un entonnoir de décantation et on l'agite avec 25 cc. d'éther par deux fois. La couche éthérée est lavée par deux fois avec de l'eau, puis agitée avec un peu de soude à 10 %. La couche aqueuse est acidifiée par $SO^4H^2$ à 50 %. Pour la décolorer, on la fait bouillir avec une pointe de couteau de charbon animal et on effectue le dosage colorimétrique de Millon.

*Solution standard* . — Tyrosine à 0,1 % dans $SO^4H^2$ à 50 %.

### 5° Méthode de Deniges.

Mettre dans un tube à essai : 2 cc. d'urine; II gouttes d'une solution à 1 % de sulfate de cuivre cristallisé; II gouttes d'eau oxygénée à environ 10 volumes; II gouttes d'ammoniaque.

Agiter, laisser en contact pendant dix minutes et ajouter IV gouttes d'acide acétique cristallisable.

Cela fait, on comparera la teinte obtenue avec celles que fournissent des solutions phéniquées à 5, 10, 15 et 20 cgr. de phénol par litre traitées dans les mêmes conditions que l'urine, mais en ajoutant à la fin de l'opération, c'est-à-dire après l'addition d'acide acétique 2 cc. de l'urine essayee au lieu de 2 cc. d'eau.

On préparera ces témoins en mettant dans chaque tube à essai, aussi semblables que possible, 0 cc. 5, 1 cc., 1 cc. 5 es 2 cc. d'une solution de phénol pur à 0 gr. 20 par litre, puit respectivement 1 cc. 5, 1 cc. et 0 cc. 5 d'eau, le contenu du dernier tube ne devant pas en recevoir.

La comparaison se fait aisément en examinant en profon-

deur le liquide des tubes placés sur fond blanc. Il n'est pas mauvais d'avoir comme témoin ultime un mélange de 2 ccs d'urine essayée, 2 cc.2 d'eau, IV gouttes d'acide acétique et II gouttes de solution à 1 % de sulfate de cuivre.

L'examen direct de l'urine, tel qu'il vient d'être indiqué ne donne évidemment que le bloc des phénols urinaires. Il est vrai que les phénols conjugués (sulfoniques ou glycuroniques ne représentent guère que 1/5 au plus de la masse phénoli) que totale.

Si l'on voulait doser les phénols totaux, il serait nécessaire (comme d'ailleurs dans toutes les autres méthodes) de les hydrolyser en maintenant le liquide qui les renferme au bain-marie bouillant pendant vingt minutes environ après addition de 1 cc. % d'acide sulfurique concentré, qu'on neutraliserait après refroidissement et avant l'essai par une quantité équivalente d'un hydrate alcalin.

Il sera bon d'avoir comme liqueur-mère de la solution de phénol-standard, une solution à 1 % qu'on diluera au 1/50 lors de l'emploi; cette dilution elle-même est d'une bonne conservation.

## TROISIEME PARTIE

### DISCUSSION DES METHODES

Nous avons été amené à éliminer deux des méthodes décrites, à savoir celle de Furth et Scholl et celle de Deniges pour les raisons suivantes :

Le procédé de Furth et Scholl présentait trop de complexité pour pouvoir être appliqué d'une façon pratique. De plus, les expériences de comparaison faites sur des quantités de tyrosine ajoutées à l'urine donnent ur pourcentage de récupération inférieur à celui des autres méthodes.

Nous avons essayé d'appliquer la méthode de Deniges pour nos dosages. Nous étions guidés dans nos essais par deux motifs principaux. Le premier résidait dans la plus grande spécificité du sytème catalytique. Le deuxième était la facilité de préparation des réactifs et la simplicité des dosages. Mais nous avons été rapidement obligé de l'abandonner pour la raison suivante. L'intensité de la coloration obtenue n'est pas telle que l'on puisse préalablement diluer l'urine. De ce fait, la couleur bleue donnée par la réaction interfère avec la couleur de l'urine. Ceci rend la lecture colorimétrique difficile; d'autant plus que la coloration est peu stable.

Il ne restait donc plus que trois procédés en présence. Nous nous sommes en grande partie référés pour leur comparaison aux travaux de Marenzi.

Un premier point comporte des recherches sur la récupération des divers phénols ajoutés au liquide à examiner en quantités connues. A cet égard, les méthodes de Folin et Denis, Goiffon et Nepveux et celle de Marenzi sont sensiblement sur le même plan. Le pourcentage des quantités récu-

pérées par dosage colorimétrique à celui des quantités ajoutées oscille dans ces trois méthodes de 95 à 99 %. Nous sommes donc ainsi assurés que les trois procédés agissent bien sur tous les phénols et dosent la totalité de ces corps.

Reste à savoir s'ils n'agissent que sur eux.

La spécificité d'une méthode colorimétrique ne peut jamais être affirmée totalement. Elle repose essentiellement sur des comparaisons avec des méthodes employant des réactions différentes et sur les résultats négatifs obtenus avec des substances qui ne doivent pas intervenir dans la réaction.

On peut déjà tirer une indication des dosages effectués sur les mêmes urines par chacun des procédés. La méthode de Marenzi donne des résultats deux fois moins forts pour les phénols libres et totaux que la méthode de Folin et Denis (réactif de Folin et Ciocalteu). La méthode de Goiffon et Nepveux (réactif de Folin et Ciocalteu et solution standard de phénol) donne des résultats moins forts qu'avec la réaction de Folin et Denis, mais une proportion plus forte de phénols conjugués que les dosages de Marenzi (deux ou trois fois plus).

Nous savons que les deux méthodes basées sur l'emploi du réactif de Folin et Ciocalteu ne sont pas spécifiques. On doit effectuer préalablement la précipitation de l'acide urique. Cette nécessité complique les deux procédés et l'on peut se demander si la précipitation de l'acide urique est bien complète. Or, Marenzi semble bien avoir démontré le contraire.

« Nous avons trouvé que le liquide obtenu après précipitation de l'acide urique avec l'argent (Folin et Denis) et avec le zinc (Goiffon et Nepveux) donne une coloration bleue assez intense avec le réactif phospho-tungstique pur libre de réactif phosphotungsto-molybdique (Folin et Marenzi) qui ne réagit pas, comme nous l'avons prouvé (Marenzi), avec les monophénols, mais qui réagit avec l'acide urique et les polyphénols. La coloration obtenue avec ce réactif est beaucoup plus intense dans le cas du filtrat obtenu par la méthode de Folin et Denis qu'avec la méthode de Goiffon et Nepveux, ce qui laisse supposer que cette dernière sépare l'acide urique plus complètement ou bien qu'elle précipite

plus de substances de l'urine qui ne sont pas des phénols et qui réagissent avec le réactif phospho-tungsto-molybdique. Nous ne cherchons pas à dire par là que la coloration obtenue avec le réactif phospho-tungstique pur après séparation de l'acide urique soit due uniquement à l'acide urique non précipité. Il se peut que le réactif employé réagisse de plus avec les polyphénols que l'on sait exister dans l'urine en petite quantité. Nous inclinons donc à penser que les méthodes de dosage des phénols basées sur l'usage du réactif phospho-tungsto-molybdique donnent des erreurs par excès. »

En somme, la méthode de Marenzi est la plus sensible, la plus rapide, celle qui donne les valeurs les plus basses et, vraisemblablement, les valeurs les plus exactes. Elle est aussi la plus pratique en raison du fait que l'on n'est pas obligé de précipiter préalablement l'acide urique. Theis et Benedict avaient trouvé que l'acide urique donnait le 1/20e de la couleur que produirait la même quantité de phénol. Marenzi voulut vérifier cette assertion. De quelques urines, il précipite l'acide urique par la technique de Goiffon et Nepveux et, dans le liquide obtenu après filtration et neutralisation, il fait la dilution convenable et il dose par sa méthode. En même temps il détermine les phénols dans l'urine sans précipitation préalable de l'acide urique. Il trouve ainsi que l'urine déféquée produit légèrement plus de couleur (4 à 5 %) que l'urine non déféquée. Il conclut de ce fait que si l'acide urique produisait une coloration avec la paranitroaniline diazotée, l'urine non déféquée devrait donner une couleur plus forte que celle qui est déféquée. Comme ses essais trouvent le contraire, il conclut que l'acide urique n'augmente pas la production de couleur donnée par les phénols. Il explique l'augmentation de couleur, en l'absence d'acide urique, en supposant que l'hydrate de zinc précipite quelque autre substance qui diminue la production de couleur.

Pour ces raisons nous avons pris pour nos dosages la méthode de Marenzi. Nous devons cependant faire deux

réserves. L'une concerne l'hydrolyse des phénols conjugués, l'autre tient à la valeur relative des résultats obtenus.

Nous avons été amené à vérifier la question de l'hydrolyse pour les raisons suivantes : Theis et Benedict ont montré que l'ébullition de l'urine faisait disparaître les phénols volatils.

Pelkan, se basant sur cette indication, prétend éviter l'ébullition du contenu du tube à hydrolyser en le maintenant au bain-marie à 100° pendant dix minutes.

Enfin, Rakestraw conseille de fermer les tubes d'hydrolyse complètement pour éviter, non seulement une perte possible de phénol par volatilisation, mais aussi un changement de volume de la solution. Pour ce faire, il se sert d'un morcea de tuyau en caoutchouc muni d'une pince et ajusté par son extrémité libre à l'ouverture du tube. Le tuyau de caoutchouc doit être bouilli dans de l'acide dilué, puis dans l'eau, pour enlever les traces de phénol sur la surface interne qui augmenteraient l'intensité de la couleur.

Marenzi prétend, d'autre part, que la libération complète des phénols conjugués n'est obtenue qu'au bout de quinze minutes au moins.

Nous avons pris pour nos dosages ce temps minimum. Pour éviter les erreurs dues aux pertes des phénols volatils, il convient de surveiller le bain-marie pour éviter l'ébullition dans le tube. C'est ce que nous avons réalisé de façon pratique en comparant la solution-type de phénol chauffée avec la même solution non chauffée mais traitée de la même façon.

Chaque fois que les pertes en phénols volatils ont produit une diminution nette de la coloration du standard chauffé, nous avons recommencé nos expériences.

La seconde réserve concerne un point important de ces dosages colorimétriques. On sait que Codoumis avait obtenu des teintes différentes suivant les phénols. Dans un cas d'intoxication par le crésylol, rapporté plus loin, nous avons obtenu dans l'urine une coloration jaune brun, la coloration

de la solution standard étant jaune rouge. La dilution opérée par Marenzi n'a fait que faciliter la comparaison des solutions. Il n'en reste pas moins que les quantités égales de différents phénols ne donnent pas la même intensité de coloration. On a déterminé d'ailleurs les coefficients d'intensité des divers phénols pour les méthodes au réactif phosphotungsto-molybdique. Dans ces conditions la comparaison avec une solution de phénol des liquides à examiner ne permet pas d'arriver à un dosage proprement dit. Il est plus exact de parler, comme l'a fait Deniges, d'index phénolique. Cet index devrait être rapporté à la substance de la solution prise pour type, ici le phénol ($C^6H^5$ OH).

En conclusion, la méthode de Marenzi nous a paru réunir les conditions de sécurité suffisantes à notre étude, en surveillant l'hydrolyse des phénols conjugués. Les résultats doivent être compris comme des valeurs comparatives de l'index phénolique, fourni par cette méthode.

## CHAPITRE III

## PHYSIOLOCIE DES PHENOLS

La physiologie des phénols comprend l'étude de l'origine de l'élimination et de la circulation de ces produits. Ce sont ces trois points que nous étudierons successivement.

*I. Originr.* — Les phénols organiques tirent leur origine de deux sources différentes, l'une exogène, l'autre endogène.

### A. **Origine alimentaire ou exogène.**

Elle se déduit des constatation s rapportées ci-dessous.

Les premiers travaux donnent des résultats contradictoires. Munk ne trouve pas de modification des phénols urinaires par le jeûne et l'alimentation, tandis que Baumann croit à l'origine externe des phénols circulants. Les études de Dubin en 1916, et de Underhill et Simpson, en 1920, ont été faites avec la méthode de Folin et Denis. Ils trouvent que les phénols urinaires varient directement avec l'absorption de protéines. L'augmentation porte sur l'excrétion des phénols totaux, le pourcentage des phénols libres demeurant constant.

Divers auteurs ont étudié l'influence des médicaments à fonction phénolique sur l'excrétion urinaire. Le gaïacol (Heule), le thymol (Foster et Kahn), le benzol (Folin et Denis), le salicylate de méthyle (Becher) augmentent les quantités de phénols de l'urine. Il s'agirait surtout d'une augmentation des éthers-sulfates, c'est-à-dire des phénols conjugués. On

peut ajouter à ces corps l'aspirine et la morphine, bien que ce dernier soit excrété en très petite quantité.

Si l'introduction des phénols dans l'organisme amène une augmentation de leur métabolisme, il n'est pas douteux que la putréfaction intestinale augmente fortement leur excrétion urinaire. Russo et Brieger trouvaient de fortes quantités de phénols dans l'intestin. Le premier de ces auteurs nota une augmentation dans l'urine dans les cas de stase intestinale. Par contre, Senator, dans les urines du nouveau-né, et Nutall et Thierfelder, dans les urines des animaux stériles, n'ont pas pu en découvrir. Folin et Denis ont observé dans l'excrétion rénale une augmentation de ces substances dans les cas d'obstruction intestinale et une diminution dans les cas de vomissements ou de diarrhée. Dubin a signalé que l'exclusion de la bile de l'intestin est également un facteur d'accroissement de ces corps dans l'urine. Enfin, Tsudji a montré que le bacillus coli produit des phénols s'il est mis en culture dans du bouillon additionné de tyrosine et de peptones.

En somme, les phénols urinaires varient directement avec la teneur en protéines de l'alimentation. Mais ces variations, habituellement, sont peu importantes. Il faut surtout tenir compte de la prise des médicaments à fonction phénolique qui sont mentionnés plus haut et de l'état de la fermentation protidique intestinale.

### B. **Origine endogène.**

Baumann admettait déjà l'origine endogène des phénols organiques. Lewin mit le premier en évidence leur augmentation urinaire chez les cancéreux cachectiques. Les travaux de Dubin ont montré qu'une diète complète réduit considérablement l'excrétion phénolique, mais ne la fait pas disparaître complètement.

A un autre point de vue, cette augmentation se produit lorsque des causes toxiques amènent la destruction des protéines. C'est ce qui se produit dans la fièvre typhoïde, chez

les tuberculeux et les cancéreux cachectiques et dans les fontes radiothérapiques.

*II. Elimination des phénols.* — Il existe deux voies pour l'élimination des phénols : l'intestin et le rein. Folin et Denis ont montré que les phénols et leurs dérivés apparaissent dans les fesces en petite quantité et entièrement sous forme libre. Ceci semble prouver qu'il ne s'agit là que des matières résiduelles de la digestion. On a vu que les obstacles à l'élimination fécale augmentent l'absorption de ces corps en favorisant la putréfaction des matières protéiques.

Le rôle du rein est beaucoup plus important puisque l'élimination se fait en presque totalité par l'urine. Dans une série de travaux Becher a montré les faits suivants. Il existe une forte augmentation des phénols sanguins chez les malades atteints de néphrite (hypertensive et urémigène). Ce sont non seulement des phénols simples qui sont en cause, mais aussi des diphénols et des oxyacides aromatiques. Il trouve que la rétention de ces produits est beaucoup mieux en corrélation avec l'apparition des symptômes urémiques que ne l'est la rétention des produits du métabolisme azoté. Il pense que l'on peut trouver parmi les dérivés phénolés les substances toxiques responsables de la production de la néphrite et de quelques-uns de ses symptômes, spécialement de ceux qui s'associent à l'urémie.

Marenzi a prouvé que le rein était le régulateur de la phénolémie. Il y aurait d'abord fixation de ces corps par cet organe puis excrétion. Dans la néphrite expérimentale grave avec anurie complète ou quasi complète, les phénols injectés dans le sang ne sont pas excrétés. C'est également ce qui se produit lorsqu'on enlève les reins.

Le rein est donc l'organe principal de l'élimination phénolique en même temps que l'organe régulateur de la phénolémie. L'intestin ne joue, à cet égard, qu'un rôle secondaire

*III. Circulation des phénols.* — La toxicité des phénols vis-à-vis de l'organisme a fait l'objet de nombreux travaux. Bau

mann avait obtenu la mort des chiens en leur faisant ingérer de grosses quantités de phénol. Pelkan décrit les phénomènes toxiques de la façon suivant : « Immédiatement après l'injection, les pupilles sont largement dilatées, l'animal est pris de convulsions et est incapable de se tenir debout ». Dans beaucoup de cas, l'animal redevient cliniquement normal au bout de cinq minutes. Dans quelques cas, à la suite d'injections répétées, ils ne survivent pas, même à des doses faibles. Smith Engel et Stohlmann ont étudié la pharmacologie des éthers phénoliques et prouvé leur neuro-toxicité. Ce sont les phénols volatils qui ont l'action toxique la plus nette. Les oxy-acides aromatiques ne semblent pas avoir d'influence sur ce point.

On peut donc se demander par quels processus l'organisme réagit pour éviter les effets néfastes des phénols circulants. Le premier de ces mécanismes serait la conjugaison des phénols volatils, le deuxième étant une combinaison avec les matières protéiques du plasma.

a) *Conjugaison.* — La présence de phénols conjugués dans l'urine et dans le sang est admise. Reste donc à savoir quel est l'organe ou quels sont les organes qui sont chargés de la conjugaison.

Baumann notait une accumulation temporaire des phénols conjugués dans le foie d'un chien intoxiqué avec le phénol et montra qu'il pouvait obtenir dix-neuf fois plus d'acide phénolsulfurique aux dépens de cet organe, qu'à partir d'autres organes ou du sang. Il émit l'idée que le foie est l'organe principal où se fait cette synthèse.

Christiani et Baumann ont ligaturé les uretères d'un chien et montré qu'aucune accumulation d'éther-sulfate ne se produit dans le sang. Nous verrons que Marenzi a prouvé le contraire. De ce fait ils concluaient que, au moins quand les uretères sont liés, les reins ne prennent aucune part à la conjugaison des phenols. Dans d'autres expériences plus convaincantes, ils ligaturent tous les vaisseaux rénaux et intoxi-

quent le chien avec du phénol. La synthèse se produit à la même échelle qu'avec les chiens normaux. Ils en concluent que si les reins sont intéressés quelque peu par cette réaction, ils le sont d'une façon négligeable.

Baumann et Herter, poursuivant l'idée de la participation des reins dans la synthèse, ont essayé de perfuser les reins avec du sang contenant du phénol et du sulfate de soude et ont été dans l'impossibilité de retrouver du phenylsulfate.

Kochs mettait en présence du phénol et du sulfate de soude avec du foie, du rein, du pancréas et du muscle extirpés. Il établit que l'on pouvait trouver une quantité modérée de corps conjugués dans chaque cas et que l'on obtenait des résultats négatifs avec la glande thymique. Landi répéta les expériences de Kochs, mais ne put trouver aucune conjugaison. A la suite de perfusion avec quelques organes, il conclut que l'intestin est le siège du processus synthétique

Lang trouvait de petites quantités de phénols conjugués dans l'urine d'oies dont il avait extirpé le foie et pensait que celui-ci n'est pas l'organe de conjugaison exclusif, bien qu'il soit le plus important.

Salta s'imaginait pouvoir déterminer le lieu de la conjugaison par une analyse des différents organes portant sur leur teneur en acide phénolsulfurique. Il trouva les quantités les plus importantes dans le foie, puis viennent par quantités décroissantes dans l'ordre indiqué : le muscle, le poumon, l'intestin, l'estomac et les nerfs. Il ne trouva pas de phénols conjugués dans le cerveau. Il pense que tous ces organes, à l'exception du dernier, jouent un rôle dans la synthèse.

Embden et Glaessner par contre, dans un certain nombre d'expériences de perfusion soigneusement contrôlées montrent que la conjugaison se produit presque exclusivement dans le foie, bien qu'on trouve de petites quantités d'éther sulfate dans les poumons et les reins. Nous arrivons ensuite aux travaux de Pelkan et Whipple qui corroborent les expériences de Baumann. En pratiquant des injections intraveineuses de phénol, ils constatent qu'immédiatement après

se produit une distribution de façon rapide et uniforme dans les liquides et les tissus organiques, puis on note une disparition des phénols libres du sang et une augmentation rapide des phénols conjugués. Cet accroissement des phénols conjugués atteint en général son maximum en une heure, pour baisser ensuite au fur et à mesure de leur excrétion. On observe alors une distribution uniforme de ces phénols conjugués dans les liquides et les tissus organiques. L'ingestion des phénols donne un tableau totalement différent Avec une dose suffisamment forte, il apparaît une petite quantité de phénols libres dans le sang pour une courte période (rarement plus de 30 minutes) Les phénols conjugués atteignent leur taux le plus élevé pendant la première ou la deuxième heure et baissent ensuite grâce à l'élimination rénale.

Dans un cas d'intoxication mortelle par injection de phénol dans la veine jugulaire, ils n'ont pas trouvé chez le chien une grosse concentration des phénols dans le foie, ce qui est contraire à l'observation signalée par Baumann.

Cependant, ils trouvent que la fonction de conjugaison est troublée par la production d'une fistule d'Eck ou par une grave lésion hépatique, tandis qu'elle est complètement abolie par la destruction de la fonction hépatique due à une lésion mortelle du foie ; ceci est en accord avec la diminution de l'excrétion des phénols conjugués chez les chiens à fistules d'Eck signalés par Dubin.

Marenzi, dans de récents travaux, pratiqua une injection, dans la veine jugulaire, de phénol ($C^6H^5$ OH) (un milligramme par kilog) chez des chiens dont le foie a été extirpé. Il trouve que la conjugaison se produit avec la même vitesse en présence ou en absence de cet organe.

Dans une autre série d'expériences, il fit la même injection chez des chiens après avoir extirpé certains organes ou groupes d'organes. Il arriva à la conclusion que la conjugaison des phénols injectés n'est pas un processus exclusif de quelque organe de la cavité abdominale, mais bien une fonction générale de tous les tissus. L'intestin grêle est le seul organe qui

paraisse avoir une part importante dans la conjugaison. En effet, son ablation retarde la conjugaison si elle ne l'empêche pas.

b) *Combinaison avec les matières protéiques.* — Un autre procédé de défense mis en jeu par l'organisme se déduit des expériences que nous allons relater.

Des quantités connues de phénols ingérés ne peuvent être complètement retrouvées dans l'urine ou les matières fécales, et cette perte est probablement due à un processus inconnu par lequel la pulpe d'organe retient le phénol. Ce pourrait être une oxydation chimique, une action fermentaire ou une combinaison quelconque.

Tauber donnait du phénol à un chien et trouvait que lorsqu'on diminuait la dose la quantité de phénol ainsi « oxydée » diminuait. En donnant *per os* 240 mgr. en solution dans l'eau, il trouvait que 53 % du phénol ingéré disparaissait. Il pensait qu'il se produisait dans le corps une transformation en acide oxalique et $CO^2$.

Dubin retrouvait dans l'urine 68,7 % du phénol ingéré et 50,6 % de paracrésol. Quant à la tyrosine, il n'en récupérait que 17,7 %.

Friedlander retrouvait seulement 25 % du crésol ingéré dans l'urine. Nous n'insisterons pas sur les autres travaux. Il est suffisamment démontré que les phénols ingérés ne peuvent être retrouvés quantitativement dans les excréta.

Herter et Wakemann, en cherchant le lieu de conjugaison des phénols, ont démontré ces phénomènes de combinaison. Ils ajoutaient des quantités égales de phénol à du sang et à du cerveau, du muscle, du rein, du foie extirpés et montraient une disparition croissante des phénols dans l'ordre donné. Ils établirent également que la synthèse de l'indoxylsulfate de potassium ne peut être faite par des cellules extirpées. Il leur semblait donc improbable que les cellules mortes convertissent le phénol en acide phénolsulfurique. Ils soumirent la pulpe de foie à divers agents antifermentaires (alcool, eau

bouillante, air chaud, bichlorure de mercure) et ne trouvèrent aucune diminution dans la transformation du phénol. Ils ne découvrirent pas non plus de produits d'oxydation et inclinèrent finalement à penser à une combinaison inconnue des molécules du phénol avec les molécules de la substance cellulaire.

Pelkan et Whipple, reprenant ces expériences, ont jugé que si la transformation des phénols était due à la conjugaison, il serait possible d'hydrolyser les phénols conjugués par l'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique et l'application de la chaleur. Ils devraient ainsi retrouver complètement les quantités ajoutées. Leurs expériences ont montré que tel n'était pas le cas.

Nous pouvons résumer nos conceptions sur la circulation des phénols de la façon suivante : la désintégration des protéines alimentaires ou organiquse donne des hydroxyacides tels que les acides paraoxyphénylpropionique, paraoxyphénylacétique, paraoxybenzoïque, et des phénols volatils, principalement le paracrésol et le phénol. Les hydroxyacides qui n'ont pas d'effet toxique sont pratiquement complètement excrétés dans l'urine à l'état libre. Les phénols volatils très nocifs, même en petite quantité, sont traités d'une façon entièrement différente. Plus de la moitié de ces phénols toxiques entre en combinaison avec les protéines de la muqueuse intestinale, des liquides de l'organisme et du parenchyme hépatique. Le reste est conjugué par les tissus de l'organisme et, plus particulièrement, par l'intestin grêle pour être ensuite rapidement éliminé par les reins normaux dans un délai de dix à douze heures.

*Conclusions.* — Cet aperçu de la physiologie des phénols nous permet de retenir les points suivants qui intéressent nos recherches.

Celles-ci comportent principalement l'étude des phénols d'origine endogène. Cela nous conduit à écarter de nos dosages les malades qui reçoivent des médicaments à fonction phéno-

lique. Il en a été de même pour les sujets chez lesquels il existe des signes intestinaux pouvant faire penser à la possibilité de phénomènes de putréfaction intestinale. Ceux-ci, en effet, amèneraient une augmentation des phénols totaux et des phénols conjugués. On peut d'ailleurs éliminer les malades douteux en pratiquant une mesure de l'indicanémie comme test de la putréfaction. On verra plus loin comment nous sommes arrivés à apprécier de façon simple l'état de la fermentation protidique intestinale.

Ebfin nous avons évité les cas de lésion rénale grave qui auraient pu modifier l'excrétion urinaire.

## CHAPITRE IV

## RESULTATS

Les résultats donnés dans ce chapitre ont été obtenus par la méthode de Marenzi dans les conditions mentionnées précédemment (p. 32).

Nous insistons sur le fait que l'urine utilisée doit être dans un parfait état de conservation et de fraîcheur. Le séjour à la glacière donne, dans certains cas, des précipités d'urates très importants. Nous avons remarqué que dans ces conditions les phénols conjugués sont très diminués ou même réduits à néant. En comparant les résultats obtenus avec ceux trouvés dans les urines fraîches, nous avons noté des différences très appréciables. Il semble que ces dépôts d'urates entraîneraient la plus grande partie des phénols conjugués. Pour cette raison, dans les tableaux ci-joints, on trouvera des cas où les phénols totaux et les phénols conjugués ne sont pas rapportés. Il s'agit de faits rentrant dans cette catégorie pour lesquels il a été impossible de recommencer les dosages. Les modifications dues à un apport exogène ont été évitées en effectuant nos dosages chez des malades qui ne sont pas traités par des médicaments phénoliques. Dans un certain nombre de cas, nous avons opéré sur les urines du matin pour éliminer l'influence directe de l'alimentation. Dans ce but, nous avons fait recueillir l'urine une heure après l'émission de celle du nyctémère.

Lorsqu'une partie importante de l'excrétion phénolique est due à la putréfaction intestinale, on peut apprécier la part de ce processus grâce aux changements de couleur des réactions. Les phénols de l'urine donnent dans ce cas une couleur jaune brun. Celle-ci diffère nettement de la teinte jaune

rouge de la solution de phénol standard et des apports phénoliques d'origine endogène.

Tableau I

| Identité | Diagnostic | Poids libres f totaux Milligrammes par litre | | Poids conjugués | conjugué P. totaux |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. H. St-André Salle 15-F. O. | Leucémie myéloïde. | 89 | 138 | 49 | 35 % |
| 2. H. St-André S. 17. | Adénome prostatique. | 92 | 131 | 39 | 30 % |
| 3. H. St-André S. 14 | Intoxication par ingestion de crésylol. | 384 | 624 | 240 | 38 % |
| 4. H. St-André S. 20 | Myopathie | 63 | 86 | 13 | 26 % |
| 5. H. St-André S. 20 | P. G. non traité | 80 | 108 | 28 | 25 % |
| 6. H. St-André S. 15-R. B. | Cirrhose hypertrophique | 66 | 100 | 34 | 34 % |
| 7. H. St-André S. 15-H. D. | Cirrhose | 64 | 74 | 10 | 14 % |
| 8. H. St-André S. 16-G. | Ictère chez une bacillaire | 56 | 63 | 7 | 11 % |
| 9. H. St-André S. 15 | Tuberculose pulmonaire cachectique | 138 | 167 | 29 | 17 % |
| 10. H. St-André S. 6 | Tuberculose cachectique | 96 | 131 | 35 | 27 % |
| 11. H. St-André S. Bégouin F. L. | Rétention stercorale à la suite d'une intervention pour appendicite faite le 16 novembre. Urines du 17 | 167 | 227 | 60 | 26 % |
| 12. H. St-André Serv. Bégouin M. | Rét. sterc. consécutive à une opération pour kyste de l'ovaire | 320 | | | |
| 13. H. St-André S. 11 J. M. | Rétention stercorale post-opératoire (hernie). Urines du lendemain de l'intervention. | 131 | 156 | 25 | 16 % |

Enfin, nous nous sommes assurés autant que possible de l'intégrité rénale des sujets examinés. Il résulte d'ailleurs des travaux que nous avons rapportés dans le chapitre précédent que l'influence du rein sur l'excrétion urinaire des phénols n'existe vraiment que dans les cas de néphrite hypertensive et urémigène.

Nos résultats ont été classés en trois rubriques. La première (tableau I) comporte un certain nombre de dosages qui nous ont servi d'éléments de comparaison. On remarquera que dans la presque totalité des cas le pourcentage des phénols conjugués, par rapport aux phénols totaux, ne dépasse pas 30%. Le résultat qui se rapporte aux urines d'un malade ayant ingéré accidentellement du crésylol fait exception. Cette anomalie est facilement explicable car ce produit contient une forte proportion de phénols conjugués. Dans le cas n° 6 les valeurs du rapport phénols conjugués phénols totaux dépassent 30%. Les réactions donnaient alors la coloration jaune brun de la putréfaction intestinale. Le malade était d'ailleurs un insuffisant hépatique. Nous réservons le cas n° 1 qui a trait à une leucémie myéloïde.

La seconde et la troisième parties de nos recherches ont été inspirées par les travaux récents sur la consitution des hormones sexuelles et des carbures cancérigènes. Cook, Dodds et Hewett, cherchant à isoler du goudron les carbures les plus actifs dans la production du cancer expérimental de la souris, arrivent au benzo-pyrène et constatent que ce corps possède le pouvoir oestrogène. Dodds et Cook ont montré d'autre part que les tissus cancéreux étaient riches en substances oestrogènes. Ces faits nous ont permis de penser que l'étude du métabolisme des composés de la série aromatique et, par conséquent, celui des phénols, pourrait être influencée dans les états cancéreux, et lors des fortes excrétions de prolans.

Le 2e tableau concerne des femmes après l'accouchement. Les travaux de Falsia ont déjà montré qu'il se produisait pendant la grossesse une augmentation des phénols, dosés dans l'urine par la méthode de Marenzi. Cette augmentation porterait surtout sur les phénols conjugués dont le pourcentage par rapport aux phénols totaux passerait de 27% à 51%. Nous avons recherché quelles étaient les modifications des phénols urinaires après l'accouchement. Les quelques cas étudiés sont rapportés au tableau II. Immédiatement après l'accouchement, les valeurs du rapport phénols

Tableau II

| Identité | Diagnostic | Poids libres f totaux Milligrammes par litre | | Poids conjugués | conjugués P. totaux |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. H. Boursier. | Accouchée le 29 octobre | | | | |
| S. 1-B. | Urines du 30 octobre | 147 | 357 | 210 | 58 % |
| 2. | — 31 — | 108 | 167 | 59 | 35 % |
| 3. | — 3 novembre | 76 | 83 | 7 | 8 % |
| 4. | — 5 — | 156 | 208 | 52 | 25 % |
| 5. | — 6 — | 156 | 178 | 22 | 12 % |
| 6. H. Boursier. | Accouchée le 29 octobre. | | | | |
| S. 2- T. | Urines du 30 octobre | 78 | 156 | 78 | 50 % |
| 7. | — 31 — | 89 | 131 | 42 | 32 % |
| 8. | — 3 novembre | 86 | 100 | 17 | 14 % |
| 9. | — 6 — | 86 | 108 | 22 | 20 % |
| 10. H. Boursier | Accouchée le 6 novembre | | | | |
| S. 3-V. | Urines du 8 novembre | 96 | 125 | 29 | 23 % |
| 11. | — 14 — | 63 | 74 | 11 | 15 % |
| 12. H. Boursier. | Accouchée le 6 novembre. | | | | |
| S. 2- S. | Urines du 8 novembre. | 208 | 250 | 42 | 17 % |
| 13. | — 12 — | 178 | 250 | 72 | 29 % |
| 14. | — 13 — | 125 | 208 | 83 | 39% |

conjugués : totaux phénols sont les mêmes que celles qui ont été signalées pendant la grossesse. Dans les 48 heures qui suivent, le pourcentage reste élevé mais baisse progressivement jusqu'à atteindre des valeurs normales de 15 à 20%. Il remonte ensuite vers la fin de la première semaine. Sachant que la grosse excrétion des prolans chez les femmes à terme diminue après l'accouchement pour se terminer au deuxième jour, on est conduit à supposer une relation directe entre ces deux résultats. L'augmentation du pourcentage des phénols conjugués à la fin de la première semaine pourrait alors être attribuée aux destructions protéiniques de l'involution utérine. Si cette hypothèse est vérifiée, on devrait trouver une augmentation importante des phénols urinaires et du rapport indiqué dans les cas de môle hydatiforme et de chorio-épithéliome.

La partie la plus importante de notre étude est représentée par les résultats du troisième tableau. Ils ont trait aux dosages des phénols urinaires chez les cancéreux. La plus grande partie

## Tableau III

| Identité | Diagnostic | Poids libres f totaux (Milligrammes par litre) | | Poids conjugués fconjugués (Milligrammes par litre) | P. totaux |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Centre cancer AH. J. D. *h.* | Néo de l'amygdale en fin de trait. radiothérapique U.M. | 313 | 357 | 44 | 12 % |
| 2. C. cancer 4 A. S. *f.* | fNéo du col utérin épith. baso-cellulaire après exérèse de la tumeur. U. M. | 227 | | | |
| 3. C. Cancer S. B. F.-G. T. *f.* | Néo du col utérin. Biopsie : épith. baso-cellulaire, traitement com. le 5 nov. Urines du 16. U. M. | 178 | 250 | 72 | 29 % |
| 4. C. Cancer 4 L. *f.* | Néo du col utérin B. épith. type intermédiaire. Trait. com. le 31 oct. Urines apr. 2 séances. U. M. | 104 | 96 | 8 | 8 % |
| 5. C. cancer B. F.-J. L. *f.* | Goitre toxique. Trait. com. le 24 oct. Urines 3 nov. (5 séances). U. M. | 278 | 250 | 28 | 11 % |
| 6. C. cancer. A. H.-J. M. *h.* | fNéo du rectum. A la moitié du trait. radioth. B. adéno épithéliome. U. M. | 35 | 50 | 15 | 30 % |
| 7. C. cancer A. H.-J. C. *h.* | f6éo langue (pas très étendu) épith. spino-cellulaire-pas en trait. U. M. | 78 | 108 | 30 | 28 % |
| 8. C. cancer B. F.-M. S. *f.* | Gros genou (biopsie négative U. M. | 227 | 278 | 51 | 18 % |
| 9. C. cancer AH-H. B. *h.* | Cancer plancher bouche pas très étendu. B. Epith. spino-cellulaire en trait. U.M. | 131 | 156 | 25 | 16 % |
| 10. C. Cancer A. H.-P. F. | Epith. joue. B. spino-cellulaire. Trait. fini U. M. | 38 | 52 | 14 | 27 % |
| 1 C. Cancer B. F.-L. G. | Néo col. Début trait. U. M. | 167 | 208 | 41 | 20 % |
| 12. H. S. A. S. 1. | Sarcome de la nuque en trait. Urines du 30 sept. | 278 | | | |
| 13 | Urines du 5 oct. | 167 | | | |
| 14 | Urines du 11 oct. | 192 | | | |
| 15 | Urines du 15 oct. | 114 | 132 | 18 | 14 % |
| 16. H. B. Picquet, F. K. *h.* | Ostéosarcome opéré | 56 | 71 | 15 | 21 % |
| 17. S. 8 *f.* | Néo des voies biliaires | 58 | 113 | 49 | 48 % |
| 18. S. 8 *f.* | Néo sein opéré | 108 | 167 | 59 | 35 % |
| 19. H. B. Pic-*h.* | Epulis récidivant | 74 | 131 | 57 | 43 % |
| 20. H. St-André S. 6-G. L. *f.* | Grossesse de 5 mois avec néo du rectum supposé. U. M | 119 | 278 | 159 | 57 % |
| 21. H. St-André S. 16 *f.* | Néo du pylore sans sténose | 66 | 147 | 81 | 55 % |
| 22. H. St-André S. 6 *f.* | métastase pulmonaire d'un néo du col | 167 | 250 | 83 | 33 % |

Tableau III (*suite*)

| Identité | Diagnostic | Poids libres f totaux Milligrammes | Poids conjugués f par litre | Poids conjugués f P. totaux | |
|---|---|---|---|---|---|
| 23. H. St-André S. 11*bis* *h.* | Carcinomatose péritonéale par extension d'un néo de la prostate | 78 | 131 | 53 | 40 % |
| 24. H. St-André S. 26 *f.* | Néo poumon-métastase d'un néo du col irradié U. M. | 74 | 337 | 283 | 79 % |
| 25. C. Cancer A. H.-J. S. *h.* | Néo lèvre inf. (lésion très limitée) B. épith. spino-cellulaire. U. M. | 33 | 48 | 15 | 31 % |
| 26. C. cancer A. H.-J. D *h.* | Néo du larynx ayant reçu 2 séances radioth. de 30' U. M. | 50 | 208 | 158 | 75 % |
| 27. C. cancer 4e B. *f.* | Néo sein en trait. depuis le 23 oct., urines du 8 nov. U. M. | 167 | 250 | 83 | 33 % |
| 28. C. cancer 4 J. *f.* | Néo sein, Biopsie épithélioma Trait. com. le 22 oct., urines du 16 novembre. U.M. | 156 | 250 x | 94 | 38 % |
| 29. C. cancer 4 M. *f.* | Néo du col utérin non en traitement. U. M. | 192 | 357 | 165 | 46 % |
| 30. C. cancer S. A. H.-H.T *h.* | Epith. rétro-auriculaire important biopsie, spino-cellulaire en trait., U. M. | 104 | 167 | 63 | 38 % |
| 31. C. cancer S. A. H.-A. B *h.* | Néo de l'œsophage non traité. U. M. | 108 | 178 | 70 | 39 % |
| 32. C. cancer S. B. F.-G. M *f.* | Sarcome du petit bassin, UM | 138 | 208 f | 70 | 34 % |
| 33. H. St-André S. 11*bis*,J. D. *h.* | Néo de l'estomac (gastro-entérostomie) | 147 | 278 | 131 | 47 % |

des cas sont des épithéliomas. Les dosages ont été faits avant tout traitement, d'une part, et chez des malades qui ont été soumis aux rayons X ou au radium, d'autre part. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, l'augmentation des phénols urinaires n'est pas constante. Par contre, chez les malades non traités, le pourcentage des phénols conjugués par rapport aux phénols totaux dépasse toujours 30%; la couleur de la réaction est jaune rouge. Seul fait exception un cas d'épithélioma. spino-cellulaire (n° 7) très limité, où cette valeur est de 28%. Dans le deuxième cas, la valeur du rapport est souvent inférieure à 30%. Ceci semble être en

accord avec les constatations de Reding; l'augmentation des phénols conjugués pourrait concourir à la production de l'alcalose signalée par cet auteur. La diminution relative des phénols conjugués chez les malades traités par la radio ou la radiumthérapie répondrait alors à des cas favorables.

Dans un cas de sarcome non traité (n° 32), nous trouvons des modifications comparables à celles obtenues dans les mêmes conditions pour les épithéliomas.

Les travaux d'un grand nombre d'auteurs et les quelques vérifications que nous avons pu faire prouvent que les autolyses des maladies infectieuses aiguës, de l'atrophie jaune aiguë du foie et de la cachexie tuberculeuse ne donnent qu'une augmentation globale des phénols urinaires, sans élévation du rapport phénols conjugués phénols totaux (Liehtmann, Wells et Bassoe, Medes, Furth et Scholl, Theis et Benedict, Folin et Denis).

Il semble que la grossesse soit le seul état qui produise des modifications identiques. Il nous paraît donc possible d'appliquer le dosage des phénols urinaires au diagnostic du cancer, et plus particulièrement des épithéliomas. En réservant les associations avec la grossesse et l'occlusion intestinale il pourrait rendre des services appréciables lorsque le diagnostic hésite entre les affections chroniques et le cancer.

# CONCLUSIONS

La comparaison des différentes méthodes de dosages des phénols urinaires nous a conduit à l'emploi de la méthode de Marenzi à la paranitroaniline. Celle-ci semble bien être la plus spécifique et la plus pratique par sa simplicité et sa rapidité. Nous contrôlons les résultats de l'hydrolyse au moyen d'un tube témoin non chauffé de la solution standard. Les résultats fournis ne sont que l'expression d'un index phénolique rapporté au phénol ($C^6$ $H^5$ OH) de la solution.

Les notions actuelles sur la physiologie des corps à fonction phénolique nous demandent de tenir compte des trois facteurs suivants :

1° Alimentation (tyrosine, phénylalanine et médicaments phénoliques).

2° Putréfaction intestinale.

3° Insuffisance rénale grave.

Pour éviter les modifications dues à l'alimentation, nous avons opéré dans un certain nombre de cas sur l'urine du matin obtenue une heure après l'émission des urines de la nuit. Ce facteur est peu important. Ce qu'il faut éviter surtout, c'est l'absorption par les sujets de médicaments à fonction phénolique.

La putréfaction intestinale peut être appréciée par la différence de couleur de la réaction. Normalement, celle-ci est jaune rouge, comme celle de la solution de phénol standard. Il en est de même pour les phénols d'origine endogène qui passent dans l'urine. Ceux qui proviennent

de la putréfaction intestinale donnent avec la paranitroaniline une teinte jaune brun analogue à celle donnée par les solutions de crésol.

L'influence du rein peut être facilement évitée en écartant les cas de néphrite hypertensive et urémigène.

Des résultats obtenus chez des sujets normaux, on peut admettre qu'il y a augmentation des phénols d'origine endogène lorsque les valeurs dépassent 200 à 250 milligrammes de phénols totaux par litre d'urine (couleur jaune rouge de la réaction) ; le rapport $\frac{\text{phénols conjugés}}{\text{phénols totaux}}$ serait normal jusqu'à 30 %.

Il existe une augmentation des phénols totaux et de la valeur relative des phénols conjugués dans la grossesse et dans les 48 heures qui suivent l'accouchement. Ceci permet de penser qu'il existe un raport étroit entre l'excrétion urinaire des phénols et celle des prolans.

Dans les cas d'épithéliomas non traités, on retrouve parfois une augmentation des phénols totaux et presque toujours une élévation du rapport $\frac{\text{phénols conjugés}}{\text{phénols totaux}}$ qui dépasse 30 %.

En réservant les cas d'association avec la grossesse et l'occlusion intestinale, le diagnostic du cancer pourrait semble-t-il trouver une aide efficace dans la recherche des modifications de l'excrétion phénolique urinaire.

Vu :
*Le Doyen,*
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président de thèse,*
Pr MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 28 novembre 1934
*Le Recteur de l'Académie,*
A. TERRACHER.

## BIBLIOGRAPHIE


**Achard**. — *Trouble des échanges nutritifs*, t. II, p. 955.

**Achard** et **Codounis**. — « Sur l'élimination des phénols », *C. R. de l'Acad. de Médecine*, 4 juin 1929.

**Barac** (G.). — « Le dosage des phénols ajoutés au sang et à l'urine par la diazoréaction à la p. nitroaniline », *C. R. Soc. Biol.*, 1934 t. CXVII, p. 259.

**Baumann** (E.). — « Ueber gepaarte Schwefelsaüsen un Organismus », *Pflügers Arch. f. physiol*,. 1876, t. XIII, p. 285.

— « Aetherschwefelsaüren der Phenole », *Z. Physiol. Chem.*, 1878-79, t. II, p. 335.

— *Z. Physiol. Chem.*, 1882, t. VI, p. 183.

**Biebl** (M.). — « Signification du métabolisme phénol-indol. Plan proposé pour l'étude expérimentale », *Zeisch. f. gess. exper. Med.*, t. LXXXVII, p. 416, 435, 1933.

**Becher** (E.). — « Die Renal Wirkung des Harnstoffs », *D. Arch. Klin. Med.*, 1924, t. CXLV, p. 222.

— « Uber enige nene Blutbelunde und Reaktionen bei echter Uràmie », *Klin. Woch.*, 1925, IV, 924.

— « Uber das Vorkommen von aromatischen oxysaüren und Phenolen un enterweissten Blut and uber die Bedentung derselben bei echter Uràmie », *D. Arch. Klin. Med.*, 1925, t. CXLVIII. p. 78.

— *Pathogenese der akuten Pseudourämie*, 1933, n° 7, p. 252 *D. Arch. Klin. Med.*

**Becher** (E.), **Litzner** (S.) et **Taglich** (W.). — « Der. Phénolgchalt. des Blutes under normalen und Pathologischen Verhaltnissen. I) Eine Bestimmungsmethode von freiem und gubundenem phenol im Blud für Klinische Zwecke », », *Z. Klin. Med.*, 1926, t. CIV, p. 182.

**Benedict** (S.-R.) et **Theis** (R.-C.). — « The colorimetric determination of phenols in the blood », *J. Biol. Chem.*, 1918, t. XXXVI, p. 95.

**Billi** (A.). — « Relation entre l'indican et la réaction xanthoprotéique », *Bull. Soc. Ital. di Biol. Sper.*, 1931, t. VI, p. 140.

**Brieger** (L.). — « Ueber Phenolausscheedung bei Kraukheiten und nach Tyrosingebrauch », *Z. Physiol. Chem.*, 1878-79, t. II, p. 241.

**Chapin** (R.-M.). — « The determination of cresol by the phenol reagent of Folin and Denis », *J. Biol. Chem.*, 1921, t. XLVII, p. 309.

**Christiani** (A.) et **Baumann** (E.). — *Zeitsch. Phys. Chem.*, 1878-79, t. II, p. 250.

**Cook** (J.-W.), **Dodds** (E.-C.) et **Hewett** (C.-L.). — *Nature*, 1933, t. CXXXI, p. 56.

**Cook** (J.-W.) et **Dodds** (E.-C.). — *Nature*, 1933, CXXXI, p. 205.

**Codounis**. — *Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, 1929, t. XIX, p. 1078.

**Deniges** (**G.**). — « Détermination simple et rapide de l'index urophénolique », *Gaz. hebd. Sc. Médicales*, 1931, n° 41, 11 octobre.

— *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1910, p. 465.

— *Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1916, 4e série, t. XIX, p. 308.

**Dubin** (H.). — « Physiology of the phenols », *J. Biol. Chem.*, 1916, t. XXVI, p. 69 (phénols alimentaires).

— « The influence of bile on phenol production », *J. Biol. Chem.*, 1917, t. XXXI, p. 255.

**Embden** et **Glaessner**. — *Beitr. Chem. Physiol. Med. Path.*, 1902, t. I, p. 310.

**Falsia** (A.). — « Phenols de l'urine et du sang pendant la grossesse », *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 395.

**Folin** (O.) et **Ciocalteu** (V.) — « On tyrosine and tryptophane determination in proteins », *J. Biol. Chem.*, 1927, t. LXXIII, p. 627.

**Folin** (O.) et **Denis** (W.). — *J. Biol. Chem.*, 1918, t. XII, p. 239.

— « A. colorimetric method for the determination of phenol (and phenol derivatives) in urine », *J. Biol. Chem.*, 1915, t. XXII, p. 305.

— « The excretion of free and conjugated phenols and phenol derivatives », *J. Biol. Chem.*, 1915, t. XXII, p. 309.

— « The relative excretion of phenols by the kidneys and by the intestines », *J. Biol. Chem.*, 1916, t. XXVI, p. 507.

**Folin** (O.) et **Marenzi** (A.-D.). — *J. Biol. Chem.*, 1929, t. LXXXIII, p. 109.

**Foster** (C.-S.) and **Kahn** (M.). — « A study of the tests of liver function », *J. Lab. Clin. Med.*, 1916-17, t. II, p. 25.

**Furth** et **Scholl**. — « Dérivés phénoliques de l'urine et leur dosage par la réaction de Millon », *Bioch. Zerts.*, 1931, t. CCXLIII, pp. 274-291.

**Goiffon** et **Nepveux**. — « Appréciation colorimétrique des phénols urinaires », *Comptes rendus à la Soc. de Biol.*, 1923, t. LXXXIX, p. 1213.

**Gromer**. — « La détermination quantitative du taux xanthoprotéique du sérum (Becher) et son application à la mise en évidence de l'insuffisance rénale », *Zentralblatt für innere Medizin*, 20 novembre 1926, t. XLVII, n° 47.

**Gustmann**. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 501.

**Hanke** (M.-I.) et **Kessler** (K.-K.). — « Studies on proteinogenons amines ». XIV, « A microchemical colorimetric method for

estimating tyrosine, tyramine and others phenols », *J. Biol. Chem.*, 1922, t. L, p. 235.

XV, « A quantitative method for the separation and estimation of phenols including phenol, o, m and p. cresol p. oxyphenyllactic acid, tyrosine and tyramine », *J. Biol. Chem.*, 1922, t. L, p. 271.

**Hele** (T.-S.). — « Studies in the sulfur metabolism of the dog ». I, « The synthesis of ethereal sulfate », *Biochem. J.*, 1924, t. XVIII, p. 110.

— II, « The constancy of relative output of ethereal sulfate and of neutral sulfur after the oral administration of the halogen substitute benzenes », *Biochem. J.* , 1924, t. XVIII, p. 586.

**Hensel** (M.). — *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1912, t. LXXVIII, p. 373.

**Herter** (E.) et **Wakemann**. — *Journ. Exp. Med.*, 1899, t. IV, p. 307.

**Holm** (G.-E.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1920, t. XLII, p. 1678.

**Hopp-Seyler**. — *Pfluger's Archiv.*, 1872, t. V, p. 470.

**Houssay** (B.-A.) et **Marenzi** (A.-D.). — « Physiologie des phénols », *Rev. Sud-Amer. de Méd. et de Chir.*, 1931, t. II, n° 7.

**Kossler** (A.), **Penny** (E.). — *Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, 1893, t. XVII, p. 139.

**Lambret** (O.) et **Driessens**. — « Hyperpolypeptidémie secondaire aux opérations chirurgicales », *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 567.

**Lang** (S.). — *Zeilsch Physiol Chem.*, 1900, t. XXIX, p. 305.

**Lewin** (C.). — *Hofmeisters Beiträge*, 1902, t. I, p. 742.

**Litchmann** (S.-S.). — *Origine and significance of tyrosinuria in disease of the liver.*

**Mann** (G.) et **Bollmann** (J.-L.). — *Arch. of Path. and Lab. Med.*, 1926, t. I, p. 681.

**Marenzi** (A.-D.). — *An. Farm. y Bioq.*, 1930, t. I, p. 99.

— « La determinacion colorimetrica de los fenoles de la orina », *Rev. Soc. Argentina de Biologia*, 1931, t. VII, p. 13.

— « El higado y la eliminacion de fenoles de la sangre », *R. Soc. Arg. de Biologia*, 1931, t. VII, p. 26.

— Papel del riñon en la eliminacion de los fenoles de la sangre », *R. S. Arg. Biol.*, 1931, t. VII, p. 36.

— « ¿Existe algun organo encargado especialmente de la conjugacion de los fenoles? », *R. S. Arg. Biol.*, 1931, t. VII, p. 58.

— *Rôle du foie dans la disparition des phénols injectés dans le sang*, p. 737.

*Rôle du rein dans l'élimination des phénols du sang*, p. 739.

« Y a-t-il un organe qui conjugue les phénols d'une façon prépondérante? », *C. R. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 737-739, 741.

— *C. R. Soc. Biol.*, 1933, p. 800.

**Massioni**. — *Diagn. e techn. di laboratorio*, t. IV, n° 6, p. 525.

**Mayer** (P.) et **Neuberg** (C.). — « Ueber den Nachweis gepaarter Glucuronsaüren und ihr Vorkommen im Harn », *Z. Physiol. Chem.*, 1900, t. XXIX, p. 256.

**Medès** (G.). — « A hitherto undescribed inborn. Error of metabolism related to tyrosine abstract », *J. Biol. Chem.*, 1930, t. LXXXVII juin.

« A new error of tyrosine metabolism, tyrosinosis ». *Biochem* J., 1932, t. XXVI, p. 917.

**Moir**. — *J. South African Inst.*, 1922, t. V, p. 8.

**Mooser** (W.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1909, t. LXIII, p. 176.

**Morris** (J.-L.). — *J. Biol. Chem.*, 1916, t. XXV, p. 205.

**Morse** (W.). — « Applied Biochemistry W. B. », *Saunders Company Philadelphia Pa*, 1925.

**Munk** (J.). — *Du Bois Archiv.*, 1880, suppl., 23. *Virchow's Archiv.*, 1893, suppl. 110.

**Neubauer**. — « Analyse des urines », *Composés aromatiques*, 1913, p. 764.

**Neuberg**. — *Z. Physiol. Chem.*, 1899, t. XXVII, p. 123.

**Nutall** (G.-H.) et **Thierfelder** (H.). — *Z. Phys. Chem.*, 1896, t. XXI, p. 73.

**Palladin** (A.) et **Ferdimann** (D.). — *Biocn. Zeitsch.*, 1927, t. CLXXXII, p. 193.

**Pelkan** (K.-F.). — « The physiology of the phenols ». I, « A quantitative method for the determination of phenols in the blood », *J. Biol. Chem.*, 1922, t. L, p. 491.

**Pelkan** (K.-F.) et **Whipple** (G.-H.). — « The physiology of the phenols. Absorption, conjugation and excretion », *J. Biol. Chem.*, 1922, t. L, p. 499.

— *Studies of liver function, Phenol conjugation as influenced by, liver injury and insufficiency*, 1922, t. L, p. 513.

**Peters** et **van Slyke**. — *Phenols. Quantitative clinical Chemistry*, t. I. (Methods), p. 654

— *Phenols. Interpretations. Quantitative clinical chemistry*, t. II, p. 510.

**Rakestraw** (N.-W.). — « A quantitative method for the determination of phenols in the blood », *J. Biol, Chem.*, 1923, t. LVI, p. 109.

**Reding**. — « Métabolisme des sujets cancéreux », *Le Scalpel*, an LXXXV, 3 déc., 10 déc. et 17 déc. 1932.

**Richet**. — « Désintégration protidique en pathologie », *La Méd.*, an. XIV, n° 9.

**Salkowski** (E.). — *Ber. d. Chem. Gess.*, 1876, t. IX, p. 1595 et 1877, t. X, p. 842.

**Senator** (H.). — *Z. Physiol. Chim.*, 1879, t. IV, p. 1.

**Scheiner**. — *J. de Pharm. et de Chim.*, 1931, 1er février, p. 165.

**Shiple**, **Meldon**, **Shervin**. — « Ethereal sulfats », *J. Biol. Chem.*, mai 1934.

**Strasser** (A.). — *Z. Klin. Med.*, t. X, p. 306.

**Theis** et **Benedict**. — « Phenol and Phenol derivatives in human blood in somme pathological conditions », *J. Biol. Chem.* 1918, t. XXXVI, p. 99.

**Theis** (R.-C.) et **Benedict** (S.-R.). — « The determination of phenols in the blood », *J. Biol. Chem.*, 1924, t. LXI, p. 67.

**Theis** et **Benedict**. — *J. of. Biol. Chim.*, 1926, t. LXI, p. 67.

**Tisdall** (F.-F.). — « Estimation of the phenolic substances in urine », *J. Biol. Chem.*, 1920, t. XLIV, p. 409.

**Tsudji** (M.). — « Biological observation on the formation of phenol », *J. Biol. Chem.*, 1919, t. XXXVIII, p. 13.

**Underhill** (P.) et **Simpson** (G.-E.). — « The effect of diet ont the excretion of indican and the phenols », *J. Biol. Chem.*, 1920, t. XLIV, p. 69.

**Wells** (H.-G.) et **Bassoe** (P.). — « Acute yelow atrophy of the liver », *J. A. Med. Ass.*, 1904, t. XLIV, p. 685.

**Wu** (H.). — *J. Biol. Chem.*, 1927, t. LXXIII, p. 627.

Bordeaux. — Imp. J. Bière, 18, rue du Peugue. — 1934